

Family list

31 family members for:

JP8092210

Derived from 27 applications.

- 1 NEUE HETEROCYCLISCHE VERBINDUNGEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE MEDIZINISCHE VERWENDUNGNEUE HETEROCYCLISCHE VERBINDUNGEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE MEDIZINISCHE VERWENDUNG**
Publication Info: AT244220T T - 2003-07-15
- 2 1-ACETYL-5-BROMO-4,6-DIMETHYLINDOLIN1-ACETYL-5-BROMO-4,6-DIMETHYLINDOLIN**
Publication Info: AT255091T T - 2003-12-15
- 3 Novel heterocyclic derivatives, process for producing the same, and medicinal use thereof**
Publication info: AU693261 B2 - 1998-06-25
- 4 Novel heterocyclic derivatives**
Publication info: AU705798 B2 - 1999-06-03
- 5 Novel heterocyclic derivatives, process for producing the same, and medicinal use thereof**
Publication info: AU3532495 A - 1996-04-09
- 6 Novel heterocyclic derivatives**
Publication info: AU7995898 A - 1998-10-01
- 7 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, METHOD OF PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF**
Publication Info: CA2200472 A1 - 1996-03-28
- 8 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication Info: DE69531213D D1 - 2003-08-07
- 9 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication Info: DE69531213T T2 - 2004-04-15
- 10 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication Info: DE69532216D D1 - 2004-01-08
- 11 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication info: DE69532216T T2 - 2004-09-16
- 12 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication Info: DK782986T T3 - 2003-10-06
- 13 1-Acetyl-5-brom-4,6-dimethylindolin1-Acetyl-5-brom-4,6-dimethylindolin**
Publication Info: DK1136474T T3 - 2004-02-23
- 14 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication info: EP0782986 A1 - 1997-07-09
EP0782986 A4 - 2000-04-05
EP0782986 B1 - 2003-07-02
- 15 1-Acetyl-5-bromo-4,6-dimethylindoline**
Publication info: EP1136474 A1 - 2001-09-26
EP1136474 B1 - 2003-11-26
- 16 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication Info: ES2200003T T3 - 2004-03-01
- 17 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication Info: ES2206367T T3 - 2004-05-16
- 18 1-ACETYL-5-BROMO-4, 6-DIMETHYLINDOLINE**

BEST AVAILABLE COPY

Publication info: HK1040513 A1 - 2004-06-18

19 NEW HETEROCYCLIC DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND ITS PHARMACEUTICAL USE

Publication info: JP8092210 A - 1996-04-09

20 NOVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS PROCESSO PARA A PRODUCAO DOS MESMOS E SUA UTILIZACAO MEDICINALNOVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS PROCESSO PARA A PRODUCAO DOS MESMOS E SUA UTILIZACAO MEDICINAL

Publication info: PT782986T T - 2003-11-28

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Family list

31 family members for:

JP8092210

Derived from 27 applications.

- 21 1-ACETIL-5-BROMO-4,6-DIMETILINDOLINA1-ACETIL-5-BROMO-4,6-DIMETILINDOLINA**
Publication info: PT1136474T T - 2004-04-30
- 22 Heterocyclic derivatives, method of production thereof and pharmaceutical use thereof**
✓ Publication info: US5990150 A - 1999-11-23
- 23 Method for inhibiting acyl-CoA : cholesterol acyltransferase**
✓ Publication info: US6127403 A - 2000-10-03
- 24 Heterocyclic derivatives, method of production thereof and pharmaceutical use thereof**
✓ Publication info: US6204392 B1 - 2001-03-20
- 25 Heterocyclic derivatives, method of production thereof and pharmaceutical use thereof**
✓ Publication info: US6414012 B1 - 2002-07-02
- 26 Method of producing heterocyclic derivatives**
✓ Publication info: US6489475 B2 - 2002-12-03
US2001014740 A1 - 2001-08-16
- 27 NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF**
Publication info: WO9609287 A1 - 1996-03-28

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-92210

(43) 公開日 平成8年(1996) 4月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/08		8217-4C		
A 6 1 K 31/40	A E D			
31/415				
31/44	A D P			
31/445	A B X			

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 24 頁) 最終頁に続く

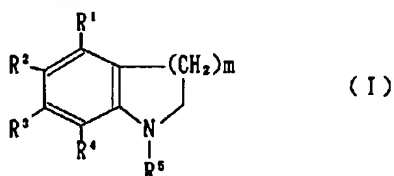
(21) 出願番号	特願平6-225166	(71) 出願人	000161965 京都薬品工業株式会社 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地
(22) 出願日	平成6年(1994) 9月20日	(72) 発明者	松井 博 奈良県奈良市三松3丁目14番4号
		(72) 発明者	神谷 尚治 京都市西京区上桂三ノ宮町50番地39号 第5コーポ中川202号
		(72) 発明者	白波瀬 弘明 京都府長岡京市今里川原38番地の35
		(74) 代理人	弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ヘテロ環誘導体、その製造方法およびその医薬用途

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I)



作用および脂質過酸化阻害作用を示し、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病、脳および心臓等の虚血性疾患等の予防および治療に有用である。

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 のうち何れか1つは—NH—CO— R^6 もしくは— R^9 —O—CO— R^{10} で示される基で残りの3つは水素、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり； R^5 は(置換された)アルキル基等であり； R^6 は(置換された)アルキル基、(置換された)アリール基等であり； R^9 はアルキレン基であり； R^{10} はアルキル基等であり；mは1または2を示す。〕で表されるヘテロ環誘導体またはその医薬上許容される塩、およびその製造方法。また、当該ヘテロ環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物、特にACA T阻害剤、脂質過酸化阻害剤。

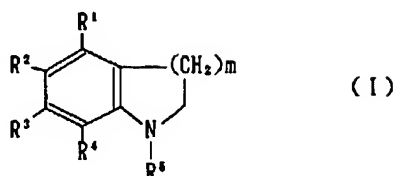
【効果】 本式 (I) の化合物は、優れたACA T阻害

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

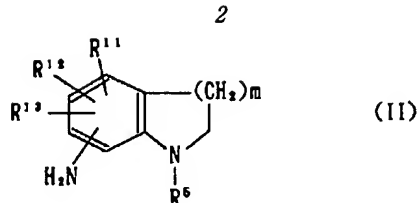
【化1】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のいずれか1つは
 -NHCO- R^5 (R^5 は置換基を有していてもよいアル
 キル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル
 基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキ
 ル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有
 していてもよいアリールアルキル基、置換基を有してい
 てもよいヘテロサイクル基、置換基を有していてもよい
 ヘテロサイクリックアルキル基、- R^6 SO₂ A、- R^6
 PO₂ B (R^6 および R^6 はアルキレン基を、Aおよ
 びBはアルカリ金属または水素原子を示す)、-NR⁷
 R^8 (R^7 は置換基を有していてもよいアルキル基、置
 換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有
 していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有
 していてもよいアリール基または置換基を有していても
 よいアリールアルキル基を、 R^8 は水素原子または低級
 アルキル基を示す) または - R^9 -OCOR¹⁰ (R^9 は
 アルキレン基を、 R^{10} は置換基を有していてもよいアル
 キル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクル基ま
 たは置換基を有していてもよいヘテロサイクリックアル
 キル基を示す) を示す〕で表される基を示し、また残り
 の3つは独立してそれぞれ水素原子、低級アルキル基ま
 たは低級アルコキシ基を示し、 R^5 は置換基を有してい
 てもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロ
 アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル
 アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置
 換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を
 有していてもよいヘテロサイクル基、置換基を有してい
 てもよいヘテロサイクリックアルキル基、アルケニル
 基、アルキニル基、ジアルキルアミノアシルオキシアル
 キル基、- R^{11} SO₂ Dまたは - R^{11} PO₂ E (R^{11} お
 よび R^{11} はアルキレン基を、DおよびEはアルカリ金属
 または水素原子を示す) を示し、また、 R^4 が -NHCO
 O- R^5 である場合には R^5 と R^5 が一緒になって環を
 形成していてもよく、mは1または2を示す。〕で表さ
 れるヘテロ環誘導体またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】 ①一般式 (II)

【化2】



〔式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} はそれぞれ独立して水素原
 子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 R^6
 m は前記と同義である。〕で表されるアミン (以
 下、化合物 (II) という) と、一般式 (III)



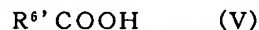
〔式中、 R^7 は前記と同義である。〕で表されるイソシ
 アナートを反応させる工程を経るか、

②化合物 (II) と、一般式 (IV)



〔式中、Xはハロゲン原子を示し、 R^6 は前記と同義で
 ある。〕で表されるハロゲン化合物を反応させる工程を
 経るか、

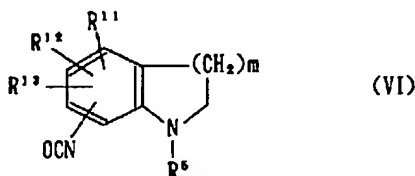
③化合物 (II) と、一般式 (V)



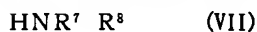
〔式中、 $R^{6'}$ は置換基を有していてもよいアルキル基、
 置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を
 有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を
 有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよ
 いアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテ
 ロサイクル基、置換基を有していてもよいヘテロサイク
 リックアルキル基を示す。〕で表されるカルボン酸また
 はその反応性誘導体を反応させる工程を経るか、

④一般式 (VI)

【化3】



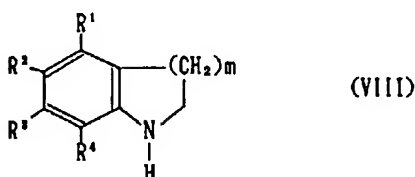
〔式中、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 m は前記と同義であ
 る。〕で表されるイソシアナートと、一般式 (VII)



〔式中、 R^7 、 R^8 は前記と同義である。〕で表される
 アミンを反応させる工程を経るか、または、

⑤一般式 (VIII)

【化4】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m は前記と同義であ

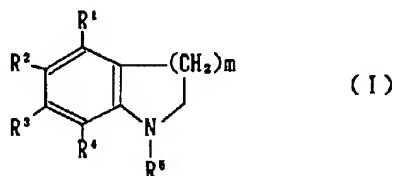
3

る。)で表される化合物と、一般式 (IX)

R^5 X (IX)

(式中、 R^5 、Xは前記と同義である。)で表される化合物を反応させる工程を経ることを特徴とする、一般式 (I)

【化5】



(式中、各記号は前記と同義である。)で表されるヘテロ環誘導体またはその医薬上許容される塩の製造方法。

【請求項3】 請求項1記載のヘテロ環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項4】 アシル-CoエンザイムA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤である請求項3記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規ヘテロ環誘導体、その製造方法およびその医薬用途に関する。より詳細には、インドリン環またはテトラヒドロキノリン環を有する新規ヘテロ環誘導体、その製造方法およびその医薬用途〔特に、アシル-CoエンザイムA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (以下、「ACAT」という)の阻害剤、および脂質過酸化の阻害剤〕に関する。

【0002】

【従来技術・発明が解決しようとする課題】動脈硬化症は種々の循環器疾患の要因として極めて重要なことは周知のことであり、動脈硬化の進展の抑制あるいは動脈硬化の退縮を目指して、活発な研究がなされている。特に血液中や動脈壁中のコレステロールを低下させる薬剤は、有用性が認められてはいるものの、臨床効果が明確で副作用の少ない理想的な薬剤はまだ実現されていない。

【0003】近年、動脈壁中のコレステロールエステルの蓄積が動脈硬化症の進展に重要な要因となっていることが明らかにされてきた。従って、血液中のコレステロール量を低下させることは、動脈壁中へのコレステロールエステルの蓄積を低減し、動脈硬化症の進展抑制および退縮に有効である。

【0004】食物中のコレステロールは、小腸粘膜中でエステル化された後、カイロミクロンとして血液中へと取りこまれる。この小腸粘膜中のコレステロールエステルの生成に、ACATが重要な役割を演じていることが知られている。従って、小腸粘膜中のACATを阻害してコレステロールのエステル化を抑制することにより、血液中へのコレステロール吸収が妨げられ、血中コレステ

4

ロール量を低下させることができると考えられる。

【0005】また、動脈壁では、ACATによりコレステロールがエステル化され、コレステロールエステルとして蓄積される。従って、動脈壁中のACATを阻害することにより、コレステロールエステルの蓄積を有効に抑制することが期待される。

【0006】以上のことから、ACAT阻害剤は、小腸でのコレステロールの吸収ならびに動脈壁へのコレステロールの蓄積を抑制することにより、高脂血症および動脈硬化症等に対する有効な薬剤になると考えられる。

【0007】従来、かかるACAT阻害剤として、例えばアミドおよび尿素誘導体 (J. Med. Chem., 29: 1131 (1986)、特開平2-117651号公報、特開平2-7259号公報、特開平5-32666号公報、特開平4-327564号公報等参照) が報告されている。しかしながら、これら化合物の創製、および薬理学的研究は未だ十分とは言えない。

【0008】また、動脈壁中へのコレステロールエステルの蓄積には、低比重リポタンパク (LDL) の過酸化変性も重要な役割を演じている。さらに、生体における脂質の過酸化は、動脈硬化症や脳および心臓血管系における虚血性疾患の発症と深い関わりがあることが知られている。従って、ACAT阻害作用と脂質過酸化阻害作用を併せ持つ化合物は、動脈壁中へのコレステロールエステルの蓄積をより効果的に減少させるとともに、生体内の脂質の過酸化をも阻害することにより、これらに起因する種々の血管病変を予防および治療することができ、医薬品としての有用性が高い。

【0009】本発明は、ACAT阻害作用および脂質過酸化阻害作用を有する化合物、その製造方法、およびその医薬用途 (特に、ACAT阻害剤、脂質過酸化阻害剤) の提供を目的とする。

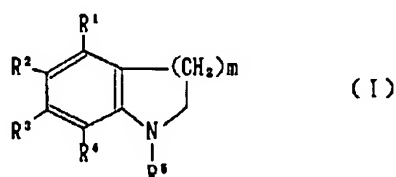
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、インドリン環またはテトラヒドロキノリン環を有する特定のヘテロ環誘導体が、強いACAT阻害作用を有するだけでなく、脂質過酸化阻害作用も併せ持ち、強い抗高脂血症作用および抗動脈硬化作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0011】即ち、本発明は、一般式 (I)

【0012】

【化6】



【0013】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のい

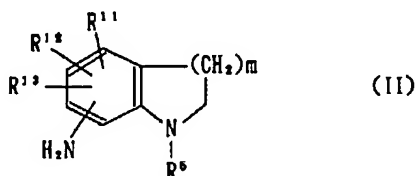
5

ずれか1つは $-\text{NHCO}-\text{R}^6$ (R^6 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクリックアルキル基、 $-\text{R}^A \text{SO}_3\text{A}$ 、 $-\text{R}^B \text{PO}_3$ 、 B (R^A および R^B はアルキレン基を、 A および B はアルカリ金属または水素原子を示す)、 $-\text{NR}^7 \text{R}^8$ (R^7 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアリールアルキル基を、 R^8 は水素原子または低級アルキル基を示す) または $-\text{R}^9 - \text{OCOR}^{10}$ (R^9 はアルキレン基を、 R^{10} は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクル基または置換基を有していてもよいヘテロサイクリックアルキル基を示す) を示す} で表される基を示し、また残りの3つは独立してそれぞれ水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクリックアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ジアルキルアミノアシロキシアルキル基、 $-\text{R}^D \text{SO}_3\text{D}$ または $-\text{R}^E \text{PO}_3\text{E}$ (R^D および R^E はアルキレン基を、 D および E はアルカリ金属または水素原子を示す) を示し、また、 R^4 が $-\text{NHCO}-\text{R}^6$ である場合には R^6 と R^5 が一緒になって環を形成していてもよく、 m は1または2を示す。) で表されるヘテロ環誘導体またはその医薬上許容される塩に関する。

【0014】また、本発明は、①一般式 (II)

【0015】

【化7】



【0016】(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 R^5 、 m は前記と同義である。) で表されるアミン (以下、化合物 (II) という) と、一般式 (III)

$\text{R}^7 \text{NCO}$ (III)

(式中、 R^7 は前記と同義である。) で表されるイソシ

6

アナート (以下、化合物 (III) という) を反応させる工程を経るか、

【0017】②化合物 (II) と、一般式 (IV)

$\text{R}^6 - \text{COX}$ (IV)

(式中、 X はハロゲン原子を示し、 R^6 は前記と同義である。) で表されるハロゲン化合物 (以下、化合物 (I V) という) を反応させる工程を経るか、

【0018】③化合物 (II) と、一般式 (V)

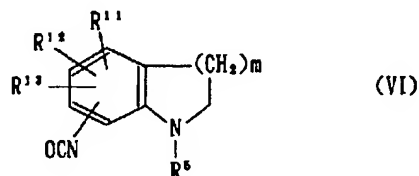
$\text{R}^{6'} \text{COOH}$ (V)

(式中、 $\text{R}^{6'}$ は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクル基、置換基を有していてもよいヘテロサイクリックアルキル基を示す。) で表されるカルボン酸 (以下、化合物 (V) という) またはその反応性誘導体を反応させる工程を経るか、

④一般式 (VI)

【0019】

【化8】



【0020】(式中、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 m は前記と同義である。) で表されるイソシアナート (以下、化合物 (VI) という) と、一般式 (VII)

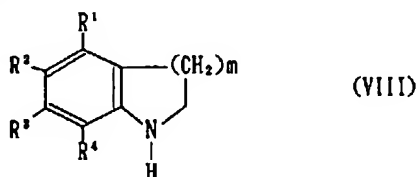
$\text{HNR}^7 \text{R}^8$ (VII)

(式中、 R^7 、 R^8 は前記と同義である。) で表されるアミン (以下、化合物 (VII) という) を反応させる工程を経るか、または、

⑤一般式 (VIII)

【0021】

【化9】



【0022】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m は前記と同義である。) で表される化合物 (以下、化合物 (V III) という) と、一般式 (IX)

$\text{R}^5 \text{X}$ (IX)

(式中、 R^5 、 X は前記と同義である。) で表される化合物 (以下、化合物 (IX) という) を反応させる工程を経ることを特徴とする、上記ヘテロ環誘導体またはその

医薬上許容される塩の製造方法に関する。

【0023】さらに、本発明は、上記ヘテロ環誘導体またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物、およびACAT阻害剤、脂質過酸化阻害剤に関する。

【0024】本明細書中に用いられている各記号について、以下に説明する。

【0025】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} における低級アルキル基としては、好ましくは炭素数1~4であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。

【0026】 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} における低級アルコキシ基としては、好ましくは炭素数1~4であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

【0027】 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、 R^{10} におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1~12であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルブチル、4, 4-ジメチルブチル等が挙げられる。

【0028】 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 におけるシクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3~6であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0029】 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 におけるシクロアルキルアルキル基としては、そのシクロアルキル部は好ましくは炭素数3~6であり、アルキル部は好ましくは炭素数1~3であり、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル等が挙げられる。

【0030】 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0031】 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 におけるアリールアルキル基としては、そのアリール部は前述と同様のものが挙げられ、アルキル部は好ましくは炭素数1~4であり、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル等が挙げられる。

【0032】 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^{10} におけるヘテロサ

イクル基とは、複素環式化合物の環に結合する水素原子が1個脱離して生じる1価の基のことであり、脂肪族系でも芳香族系でもよく、例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル等が挙げられる。

【0033】 R^5 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^{10} におけるヘテロサイクリックアルキル基としては、そのヘテロサイクル部は前述と同様のものが挙げられ、アルキル部は好ましくは炭素数1~8であり、例えば(1-ピロリジニル)ブチル、モルホリノプロピル、1, 1-ジメチル-2-(1-ピロリジニル)エチル、1, 1-ジメチル-2-ピペリジノエチル、1, 1-ジメチル-3-(イミダゾール-1-イル)プロピル、(2, 6-ジメチルピペリジノ)メチル、(2, 6-ジメチルピペリジノ)エチル、(2, 6-ジメチルピペリジノ)プロピル等が挙げられる。

【0034】上記アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロサイクル基、ヘテロサイクリックアルキル基は置換基を有していてもよく、置換基としては、例えばアルキル基、アミノ基、水酸基、ジアルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アシルオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ハロゲン原子等が挙げられる。ここで、アルキル基、ジアルキルアミノ基、アミノアルキル基、カルボキシアルキル基におけるアルキル基としては、前述の低級アルキル基と同様のものが挙げられる。アルコキシ基、アルコキシカルボニル基におけるアルコキシ基としては、前述の低級アルコキシ基と同様のものが挙げられる。アシルオキシ基としては、好ましくは炭素数2~5で、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、パレリルオキシ、ピバロイルオキシ等が挙げられる。ハロゲン原子としては、後述と同様のものが挙げられる。また、ジアルキルアミノ基におけるアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい。

【0035】 R^6 におけるアルケニル基としては、好ましくは炭素数2~8であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばエテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、3, 3-ジメチル-2-プロベニル等が挙げられる。

【0036】 R^6 におけるアルキニル基としては、好ましくは炭素数2~8であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばエチニル、プロビニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、3, 3-ジメチル-2-プロビニル等が挙げられる。

【0037】 R^5 におけるジアルキルアミノアシルオキシアルキル基としては、そのアルキル部は好ましくは炭

素数1~8であり、また、アシル部は好ましくは炭素数2~5であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピパロイル等が挙げられる。ジアルキルアミノアシルオキシアルキル基は、具体的には、N, N-ジメチルアミノアセトキシエチル、N, N-ジメチルアミノアセトキシプロピル等が挙げられる。

【0038】 R^A 、 R^B 、 R^D 、 R^E 、 R^F におけるアルキレン基としては、好ましくは炭素数1~8であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルプロピレン等が挙げられる。A、B、D、Eにおけるアルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等が好ましい。

【0039】Xにおけるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0040】 R^4 が $-NHCO-R^6$ である場合には R^6 と R^5 が一緒になって環を形成していてもよいが、このとき R^6 と R^5 が一緒になって表される基($-R^6-R^5-$)としては、好ましくは炭素数2~12であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルペンタメチレン、2, 2-ジメチルペンタメチレン等のアルキレン基、 $-C(CH_3)_2CH_2OCO(CH_2)_3-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCCO(CH_3)_2(CH_2)_3-$ 等の $-OCO-$ 結合を有するアルキレン基等が挙げられる。

【0041】本発明の化合物(I)において好ましい化合物としては、例えば、1-ブチル-3-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)ウレア、1-ブチル-3-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)ウレア、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-ベンチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-イソブチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルブタンアミド、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルペンタンアミド、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-シクロヘキサナミド、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチル-3-エトキシプロパンアミド、N-(1-エトキシプロピル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジ

メチルプロパンアミド、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチル-3-ピペリジノプロパンアミド、N-(1-ピペリジノプロピル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 6-ジメチルピペリジノプロパンアミド等、またはその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0042】化合物(I)は、医薬上許容される塩が形成されていてもよい。化合物(I)は塩基性の基を有するため酸付加塩を形成することができ、この酸付加塩を形成するための酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。また、化合物(I)がカルボキシ基等の酸性の基を有する場合は、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等)、有機塩基塩(例えばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩等)等を形成することができ

る。

【0043】本発明の化合物(I)およびその医薬上許容される塩は、以下の方法等により製造することができる。

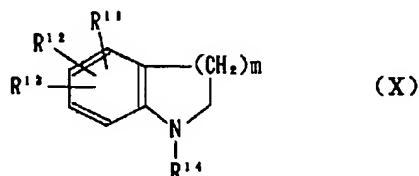
【0044】〔製造方法1〕化合物(II)と化合物(II')を反応させる方法。この方法は、一般式(I)において R^6 が $-NR^7R^8$ (R^8 が水素原子の場合)である化合物の製造方法である。

【0045】当該反応は、通常不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等、またはこれらの混合物等が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等の塩基を使用することができる。反応温度は通常 $-10 \sim 160^\circ\text{C}$ 、好ましくは $20 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常30分間~10時間である。

【0046】原料化合物(II)は、例えば以下のようにして製造することができる。まず、酢酸と硫酸の混合溶媒中、硝酸を用いて、一般式(X)

【0047】

【化10】



11

【0048】(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 m は前記と同義であり、 R^{14} はアミノ保護基を示す。)で表される化合物(J. Eric. Mordlander, et al., J. Org. Chem., 46, 778-782 (1981)参照)をニトロ化(ベンゼン環上にニトロ基を導入)した後、アミノ保護基を脱保護させる。こうして得られた化合物と、化合物(IX)を反応させた後、パラジウム-炭素等の触媒を用いてニトロ基の還元を行い、原料化合物(II)を製造することができる。

【0049】 R^{14} のアミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ベンゾイル等のアシル基等が挙げられる。当該アミノ保護基の脱保護は、自体既知の方法により行われる。例えば、酸(塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等)によって処理する方法、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等)によって処理する方法等が挙げられる。

【0050】(製造方法2)化合物(II)と化合物(I)を反応させる方法。この方法は、一般式(I)において R^6 が前記定義のあらゆるものを示す場合の製造方法である。

【0051】当該反応は、通常不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等、またはこれらの混合物等が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等の塩基を使用することができる。反応温度は通常 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 60^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常30分間 \sim 10時間である。

【0052】(製造方法3)化合物(II)と、化合物(V)またはその反応性誘導体を反応させる方法。この方法は、一般式(I)において R^6 が $R^{6'}$ である化合物の製造方法である。

【0053】当該反応は、通常不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等、またはこれらの混合物等が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等の塩基を使用することができる。反応温度は通常 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 60^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常30分間 \sim 10時間である。

【0054】化合物(V)は、遊離酸あるいはナトリウム、カリウム、カルシウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩として、あるいは酸無水物、混合酸無水物(置換リン酸(ジアルキルリン酸等)、アルキル炭酸(モノ

12

エチル炭酸等)等)、活性アミド(イミダゾール等とのアミド)、エステル(シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステル等)等の反応性誘導体として、当該反応に供される。また、この反応において、化合物(V)を遊離酸または塩の状態で使用する場合には縮合剤の存在下で反応を行うのが好ましく、縮合剤としては、例えばN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等のN、N'-ジ置換カルボジイミド類；1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド等のカルボジイミド化合物；N、N'-カルボニルジイミダゾール、N、N'-チオニルジイミダゾールのようなアゾライド化合物等の脱水剤等が用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。

【0055】(製造方法4)化合物(VI)と化合物(VI')を反応させる方法。この方法は、一般式(I)において R^6 が $-NR^7R^8$ である化合物の製造方法である。

【0056】当該反応は、通常不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等、またはこれらの混合物等が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等の塩基を使用することができる。反応温度は通常 $-10 \sim 160^\circ\text{C}$ 、好ましくは $10 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常30分間 \sim 10時間である。

【0057】また、原料化合物(VI)は、例えば、化合物(II)を不活性溶媒に溶解し、フォスゲン等を吹き込むことにより製造することができる。

【0058】(製造方法5)化合物(VIII)と化合物(IX)を反応させる方法。

【0059】当該反応は、通常不活性溶媒中で行われる。不活性溶媒としては、具体的にはアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、水等、またはこれらの混合物等が挙げられる。また、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基を使用することができる。反応温度は通常 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 60^\circ\text{C}$ であり、反応時間は通常30分間 \sim 10時間である。

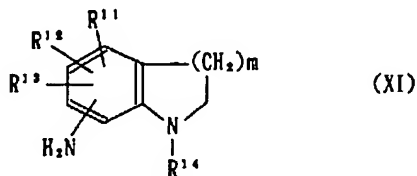
【0060】また、原料化合物(VIII)は、例えば一般式(X)で表される化合物をニトロ化(ベンゼン環上にニ

13

トロ基を導入)した後、パラジウム-炭素等の触媒を用いてニトロ基の還元を行い、一般式 (XI)

【0061】

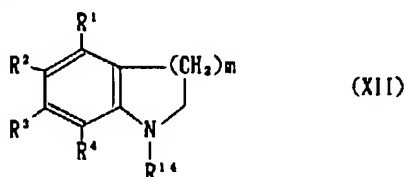
【化11】



【0062】(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m は前記と同義である。)で表される化合物を得る。次いで、当該化合物を原料として製造方法2に準じて一般式(XI)

【0063】

【化12】



【0064】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{14} 、 m は前記と同義である。)で表される化合物を得、これを脱保護することにより製造することができる。

【0065】上記のようにして得られた本発明化合物(1)は、従来公知の方法(例えばクロマトグラフィー、再結晶等)により、精製することができる。また、当該化合物(1)は、自体既知の方法によって、その医薬上許容される塩にすることができる。

【0066】本発明の化合物(1)およびその医薬上許容される塩は、哺乳動物(ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、ハムスター等)に対して、優れたACAT阻害作用および脂質過酸化阻害作用を示し、ACAT阻害剤および脂質過酸化阻害剤として有用である。即ち、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病における動脈硬化性病変、脳および心臓等の虚血性疾患等の予防および治療に有用である。

【0067】本発明の化合物(1)またはその医薬上許容される塩を含有してなる医薬組成物には、さらに添加剤等を配合することができる。添加剤としては、例えば賦形剤(例えばデンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等)、結合剤(例えばデンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク等)等が挙げられる。上記成分等を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えばカプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ等の経口投与用、

14

または注射剤、坐剤等の非経口投与用の製剤とすることができる。

【0068】本発明の化合物(1)およびその医薬上許容される塩の投与量は、投与対象、症状、その他によって異なるが、例えば高コレステロール血症患者に対して、成人に経口投与する場合、1回量約0.1~50mg/kg体重を1日1~3回程度投与すればよい。

【0069】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0070】実施例1: 1-ブチル-3-(1-ヘキシル-4,6-ジメチルインドリン-5-イル)ウレア

(1) 1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン
4,6-ジメチルインドール1.08gを酢酸20mlに溶解し、15℃にて水酸化シアノホウ素ナトリウム2.3gを分割添加した。同温度で1時間攪拌後、氷水中に注加し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をベンゼンに溶解し、無水酢酸840mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム-メタノール=1:0~10:1)で精製し、標記化合物(1)1.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.18 (6H, s, $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$), 2.30 (3H, s, $-\text{C}_7\text{H}_3$), 3.00 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$, C_3-H_2), 4.03 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$, C_2-H_2), 6.66 (1H, s, C_5-H), 7.89 (1H, s, C_7-H)

【0071】(2) 1-アセチル-4,6-ジメチル-5-ニトロインドリン

1-アセチル-4,6-ジメチルインドリン2.6gを無水酢酸35mlに溶解し、0℃にて、無水酢酸15mlに溶解した硝酸($d=1.5$)0.92mlを滴下した。室温で1時間攪拌後、氷水中に注加し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて中和し、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム-メタノール=1:0~100:1)で精製し、標記化合物(2)2.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.24 (3H, s, $-\text{C}_7\text{H}_3$), 2.30 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.08 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$, C_3-H_2), 4.14 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$, C_2-H_2), 8.00 (1H, s, C_7-H)

【0072】(3) 4,6-ジメチル-1-ヘキシル-5-ニトロインドリン

15

(2) で得られた 1-アセチル-4, 6-ジメチル-5-ニトロインドリン 2.4 g をメタノール 25 ml に溶解し、6 N 塩酸 20 ml を加え、15 時間還流した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた 1.8 g のインドリンをジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム (abt. 60 % oil suspension) 457 mg を加えた。同温度で 0.5 時間攪拌後、反応液にヘキシルプロマイド 1.8 g を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 0 ~ 10 : 1) で精製し、標記化合物 (3) 2.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

0.90 (3H, br-t, -CH₃), 1.2 - 1.8 (8H, m, -(CH₂)₄-), 2.17 (3H, s, -CH₃), 2.30 (3H, s, -CH₃), 3.00 (2H, t, J=8.4Hz, C₃-H₂), 3.09 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂), 3.51 (2H, t, J=8.3Hz, C₂-H₂), 5.99 (1H, s, C₇-H)

【0073】(4) 1-ブチル-3-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル) ウレア

(3) で得られた 4, 6-ジメチル-1-ヘキシル-5-ニトロインドリン 1.0 g をベンゼン 40 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 100 mg を加え、40℃にて水素添加した。反応終了後、パラジウム-炭素を濾別し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた 5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-ヘキシルインドリンをクロロホルム 20 ml に溶解し、ブチルソシアネート 400 mg を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム-メタノール = 1 : 0 ~ 50 : 1) で精製後、エタノールにて再結晶し、標記化合物 (4) 650 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

0.91 (6H, br-t, -CH₃), 1.0 - 2.0 (12H, m, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-), 2.09 (3H, s, -CH₃),

2.19 (3H, s, -CH₃), 2.6 - 3.6 (8H, m, CO-CH₂, C₃-H₂, N-CH₂, C₂-H₂), 4.29 (1H, br, NH),

5.45 (1H, br, NH), 6.18 (1H, s, C₇-H)

【0074】実施例 2 : N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

5-アミノ-4, 6-ジメチル-1-ヘキシルインドリン 880 mg をクロロホルム 20 ml に溶解し、トリエ

16

チルアミン 370 mg およびピバロイルクロライド 430 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム-メタノール = 1 : 0 ~ 50 : 1) で精製後、エタノールにて再結晶し、標記化合物 650 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

0.84 (3H, br-t, -CH₃), 1.1 - 1.8 (8H, m, -(CH₂)₄-), 1.33 (9H, s, -(CH₃)₃), 2.00 (3H, s, -CH₃), 2.11 (3H, s, -CH₃), 2.82 (2H, t, J=7.8Hz, C₃-H₂), 2.99 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH₂), 3.33 (2H, t, J=7.8Hz, C₂-H₂), 6.16 (1H, s, C₇-H), 6.70 (1H, br, N-H)

【0075】実施例 3 : N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド

(1) 1-アセチル-5-プロム-4, 6-ジメチルインドリン

1-アセチル-4, 6-ジメチルインドリン 5.5 g を酢酸 150 ml に溶解し、室温にて臭素 2.2 ml を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、氷水中に注加し、析出した固形物を濾別後、メタノールにて再結晶し、標記化合物 (1) 6.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2.19 (3H, s, -COCH₃), 2.27 (3H, s, -CH₃), 2.39 (3H, s, -CH₃), 3.06 (2H, t, J=8.4Hz, C₃-H₂), 4.03 (2H, t, J=8.4Hz, C₂-H₂), 7.99 (1H, s, C₇-H)

【0076】(2) 5-プロム-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリン

酢酸 25 ml に濃硫酸 25 ml および硝酸 (d=1.56) 1.46 ml を加え、0℃にて攪拌下、(1) で得られた 1-アセチル-5-プロム-4, 6-ジメチルインドリン 6.5 g を加え、同温度にて 18 時間攪拌した。反応液を氷水中に注加し、析出した固形物を濾別し、十分に水洗した。得られた固形物をエタノール 50 ml および水 10 ml に懸濁し、水酸化ナトリウム 20 g を加え、3 時間還流した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ベンゼン) で精製し、標記化合物 (2) 4.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2.29 (3H, s, C₄-CH₃), 2.65 (3H, s, C₆-CH₃), 3.10 (2H, t, J=8.4Hz, C₃-H₂), 3.82 (2H, t, J=8.4Hz, C₂-H₂), 9.0 (1H, br, N-H)

【0077】(3) N-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロバ

ンアミド

(2) で得られた5-ブロム-4, 6-ジメチル-7-ニトロインドリン3.0gをジメチルホルムアミド60mlに溶解し、0℃にて水素化ナトリウム (abt.60% oil suspension) 530mgを加えた。同温度で0.5時間攪拌後、反応液にヘキシルプロマイド1.8gを加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1:0~10:1) で精製した。得られた固形物をベンゼン40mlに溶解し、10%パラジウム-炭素100mgを加え、40℃にて水素添加した。反応終了後、パラジウム-炭素を濾別し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた7-アミノ-4, 6-ジメチル-1-ヘキシルインドリンをクロロホルム20mlに溶解し、トリエチルアミン1.0gおよびピバロイルクロライド1.0gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム-メタノール=1:0~50:1) で精製した。得られた化合物(3)をエタノールに溶解し、10N塩酸/エタノール1mlを加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノールにて再結晶し、標記化合物(3)の塩酸塩700mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, br-t, $-\text{CH}_3$), 1.1 - 1.6 (8H, m, $-(\text{CH}_2)_4-$), 1.41 (9H, s, $-(\text{CH}_3)_3$), 2.15 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.25 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.15 (4H, m, C_3-H_2 , N- CH_2), 3.70 (1H, m, C_2-H), 4.00 (1H, m, C_2-H), 7.12 (1H, s, C_5-H), 9.2 (1H, br, N-H)

【0078】実施例4: 1-ブチル-3-(1-ヘキシル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) ウレア7-アミノ-4, 6-ジメチル-1-ヘキシルインドリン800mgをクロロホルム20mlに溶解し、ブチルイソシアネート400mgを加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム-メタノール=1:0~50:1) で精製後、エタノールにて再結晶し、標記化合物450mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

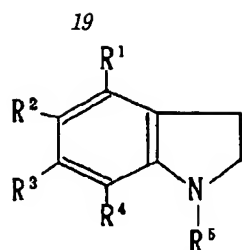
0.88 (6H, br-t, $-\text{CH}_3$), 1.0 - 1.8 (12H, m, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2-$), 2.13 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 2.83 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$, C_3-H_2), 3.20 (4H, N- $\text{CH}_2 \times 2$), 3.43 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$, C_2-H_2), 4.80 (1H, br-t, $\text{NH}-\text{CH}_2$), 5.52 (1H, br-s, C_7-NH), 6.40 (1H, s, C_5-H)

【0079】実施例5~36

上記実施例1~4のいずれかと同様の方法にて、表1~2に示す化合物を得た。

【0080】

【表1】

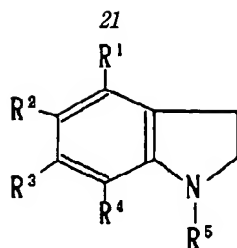


20



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁵
5	-H	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
6	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
7	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
8	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
9	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
10	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
11	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃
12	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
13	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
14	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
15	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
16	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
17	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ CH ₃
18	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH	-(CH ₂) ₅ CH ₃
19	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
20	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ COOH	-(CH ₂) ₅ CH ₃

【表 2】



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁵
21	-CH ₃	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₆ CH ₃
22	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ OCOCH ₃
23	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃
24	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅
25	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-C ₆ H ₁₁
26	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₆ COOH
27	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-C ₇ H ₁₅
28	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	-C ₆ H ₁₃
29	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCOCH ₃	-C ₆ H ₁₃
30	-CH ₃	-H	-CH ₃		-C ₆ H ₁₃
31	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂
32	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
33	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCO-	-C ₆ H ₁₃
34	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	-C ₆ H ₁₃
35	-CH ₃	-H	-CH ₃		-C ₆ H ₁₃
36	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-C ₃ H ₇

【0081】また、上記実施例 5～36 の化合物の ¹H-NMR 値を以下に示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

- 実施例 5 : 0.91 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (8H, m), 1.34 (9H, s),
 (HCl 塩) 2.09 (3H, s), 2.93 - 3.48 (4H, m), 3.48 - 3.82 (1H, m),
 3.82 - 4.35 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.32 (1H, d),
 9.36 (1H, br-s)
- 実施例 6 : 0.93 (3H, br-t), 1.0 - 2.0 (19H, m), 1.35 (6H, s),
 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.25 (2H, t),
 3.65 (2H, t), 6.80 (1H, s), 8.09 (1H, br-s)
- 実施例 7 : 0.87 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (8H, m), 1.31 (9H, s),
 2.84 (2H, t), 3.16 (2H, t), 3.44 (2H, t),
 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.86 (1H, s)

23

24

実施例8: 0.92 (3H, br-t), 1.39 (9H, s), 1.2 - 1.9 (4H, m),
2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.80 - 3.30 (4H, m),
3.60 (2H, t), 6.68 (1H, s), 7.78 (1H, br-s)

実施例9: 0.90 (3H, br-t), 0.92 (3H, br-t), 1.08 - 1.88 (10H, m),
1.29 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.81 (2H, t),
3.13 (2H, t), 3.40 (2H, t), 6.39 (1H, s), 6.74 (1H, br-s)

実施例10: 0.63 - 1.05 (6H, m), 1.05 - 1.82 (14H, m), 1.29 (6H, s),
2.08 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.82 (2H, s), 3.13 (2H, t),
3.41 (2H, t), 6.41 (1H, s), 6.77 (1H, br-s)

【0082】

10

実施例11: 0.88 (3H, br-t), 1.01 - 1.87 (12H, m), 1.35 (9H, s),
2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.82 (2H, t), 3.13 (2H, t),
3.52 (2H, t), 6.60 (1H, br-s)

実施例12: 1.18 (3H, t), 1.35 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s),
2.92 (2H, t), 3.22 (2H, q), 3.56 (2H, t), 6.62 (1H, s),
7.57 (1H, br-s)

実施例13: 0.88 (3H, br-t), 1.08 (3H, t), 1.29 (6H, s),
1.1 - 1.9 (10H, m), 2.08 (3H, s), 2.22 (3H, s),
2.82 (2H, t), 3.21 (2H, q), 3.33 (2H, t), 6.43 (1H, s),
6.84 (1H, br-s)

実施例14: 0.90 (3H, br-t), 0.92 (3H, br-t), 1.08 - 1.88 (14H, m),
1.29 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.81 (2H, t),
3.13 (2H, t), 3.40 (2H, t), 6.39 (1H, s), 6.74 (1H, br-s)

実施例15: 0.63 - 1.05 (6H, m), 1.05 - 1.82 (18H, m), 1.34 (6H, s),
2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.95 (2H, s), 3.13 (2H, t),
3.60 (2H, t), 6.72 (1H, s), 7.8 (1H, br)

【0083】

実施例16: 0.89 (3H, br-t), 1.05 - 1.70 (8H, m), 1.81 (3H, s),
2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.81 (2H, br-t),
2.6 - 3.8 (4H, m), 6.39 (1H, s), 6.58 (1H, br),
6.72 (1H, br)

実施例17: 0.87 (3H, br-t), 1.05 - 1.90 (8H, m), 1.25 (3H, s),
1.32 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.67 (1H, m),
2.7 - 3.4 (4H, m), 3.59 (2H, t), 6.69 (1H, s),
7.83 (1H, br-s)

実施例18: 0.87 (3H, br-t), 1.05 - 1.80 (8H, m), 1.21 (6H, s),
2.17 (6H, s), 2.48 (2H, s), 2.55 (2H, s), 3.01 (2H, t),
3.10 (2H, t), 3.54 (2H, t), 6.70 (1H, s),
6.8 - 8.2 (1H, br-s), 8.72 (1H, br-s)

実施例19: 0.87 (3H, br-t), 1.05 - 1.80 (8H, m), 1.17 (3H, t),
1.20 (3H, t), 1.35 (9H, s), 2.22 - 2.62 (4H, m),
2.91 (2H, t), 3.04 (2H, t), 3.48 (2H, br-t),
6.56 (1H, s), 7.25 (1H, br-s)

実施例20: 0.85 (3H, br-t), 1.05 - 1.80 (8H, m), 1.27 (6H, s),
1.80 - 2.25 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s),
2.25 - 2.55 (2H, m), 2.90 (2H, t), 3.04 (2H, t),
3.47 (2H, t), 6.69 (1H, s), 8.49 (1H, br-s),
8.95 (1H, br-s)

【0084】

実施例21: 0.83 (3H, br-t), 0.87 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (11H, m),

25

26

- 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (1H, t), 2.85 (2H, t),
 3.22 (2H, t), 3.55 (2H, t), 6.49 (1H, s), 6.68 (1H, br)
 実施例22: 1.27 (9H, s), 2.04 (6H, s), 2.13 (3H, s), 3.06 (2H, t),
 3.43 (2H, t), 3.75 (2H, t), 4.29 (2H, t), 6.87 (1H, s),
 9.15 (1H, br-s)
 実施例23: 1.33 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.8 - 2.9 (4H, m),
 3.38 (3H, s), 3.4 - 3.6 (4H, m), 6.36 (1H, s),
 7.35 (1H, br-s)
 実施例24: 1.16 (3H, t), 1.32 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s),
 2.82 (2H, t), 3.3 - 3.6 (8H, m), 6.53 (1H, s),
 7.40 (1H, br-s)
 実施例25: 0.88 (3H, br-t), 1.35 (9H, s), 1.2 - 1.9 (6H, m),
 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.92 (2H, t), 3.13 (2H, t),
 3.55 (2H, t), 6.23 (1H, s), 7.60 (1H, br-s)

【0085】

- 実施例26: 1.1 - 1.9 (6H, m), 1.39 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s),
 2.29 (2H, t), 2.84 (2H, t), 3.11 (2H, t), 3.43 (2H, t),
 5.40 (1H, br), 6.52 (1H, s), 7.30 (1H, br-s)
 実施例27: 0.87 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (10H, m), 1.34 (9H, s),
 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.87 (2H, t), 3.13 (2H, t),
 3.49 (2H, t), 6.52 (1H, s), 7.20 (1H, br-s)
 実施例28: 0.87 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (8H, m), 1.26 (6H, s),
 1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.78 (2H, t), 3.10 (2H, t),
 3.37 (2H, t), 3.48 (2H, s), 4.00 (1H, br-s), 6.35 (1H, s),
 7.81 (1H, s)
 実施例29: 0.87 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (8H, m), 1.28 (6H, s),
 2.07 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.84 (2H, t), 3.14 (2H, t),
 3.43 (2H, t), 4.20 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.35 (1H, s)
 実施例30: 0.87 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (8H, m), 2.15 (6H, s),
 2.82 (2H, t), 3.16 (2H, t), 3.43 (2H, t), 6.43 (1H, s),
 7.42 (2H, m), 8.22 (1H, m), 8.75 (1H, m), 9.16 (1H, br-s)

【0086】

- 実施例31: 0.90 (6H, d), 1.3 - 1.8 (3H, m), 1.36 (9H, s),
 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.92 (2H, t), 3.16 (2H, t),
 3.54 (2H, t), 6.65 (1H, s), 7.65 (1H, br-s)
 実施例32: 0.94 (6H, d), 1.33 (9H, s), 1.7 - 2.0 (1H, m),
 2.04 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.82 (2H, t), 2.94 (2H, t),
 3.38 (2H, t), 6.37 (1H, s), 6.70 (1H, br-s)
 実施例33: 0.85 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (8H, m), 1.44 (6H, s),
 2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.14 (2H, t),
 3.41 (2H, t), 4.50 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.04 (1H, br-s),
 7.40 (2H, m), 8.28 (1H, m), 8.75 (1H, m), 9.21 (1H, d)
 実施例34: 0.88 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (8H, m), 1.23 (3H, t),
 1.27 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.81 (2H, t),
 3.18 (2H, t), 3.41 (2H, t), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, q),
 6.37 (1H, s), 8.00 (1H, br-s)
 実施例35: 0.88 (3H, br-t), 1.1 - 1.8 (14H, m), 1.24 (6H, s),
 2.10 (6H, s), 2.50 (2H, t), 2.90 (2H, t), 2.8 - 3.6 (8H, m),
 6.39 (1H, s), 7.00 (1H, br-s)
 実施例36: 0.87 (3H, br-t), 1.2 - 1.9 (2H, m), 1.35 (9H, s),

27

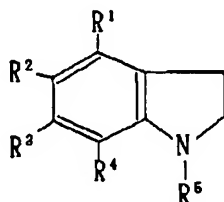
28

2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.12 (2H, t),
3.50 (2H, t), 6.30 (1H, s), 7.40 (1H, br-s)

【0087】さらに、上記実施例1～4のいずれかと同様の方法にて、表3～表9に示す化合物を製造することができる。

【0088】

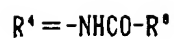
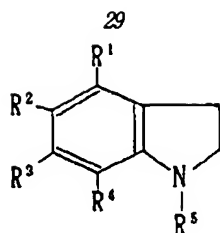
【表3】



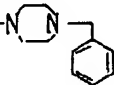

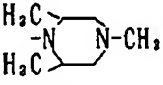


$$R^4 = -NHCO-R^6$$

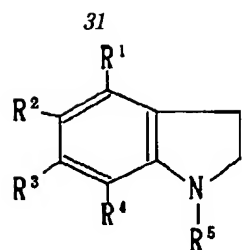
実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁵
37	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
38	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ SO ₃ Na
39	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -N
40	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ -N
41	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ -N-CH ₃
42	-CH ₃	-H	-CH ₃		-CH ₂ CH ₃
43	-CH ₃	-H	-CH ₃		-(CH ₂) ₅ CH ₃
44	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₂ NH ₂	-(CH ₂) ₅ CH ₃
45	-CH ₃	-H	-CH ₃		-(CH ₂) ₅ COOH
46	-CH ₃	-H	-CH ₃	NCH ₂ CH ₂ COOH	-(CH ₂) ₅ CH ₃
47	-CH ₃	-H	-CH ₃	N-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
48	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄ N	-(CH ₂) ₅ CH ₃
49	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄ N	-(CH ₂) ₅ CH ₃
50	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OC(=O)CH ₂ N	-(CH ₂) ₅ CH ₃
51	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₃
52	-CH ₃	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ OC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
53	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ O-	-(CH ₂) ₂ CH ₃

【表4】

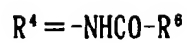


実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁵
54	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₆ -N-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃
55	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₆ -N- 	-CH ₂ CH ₃
56	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₆ -N- 	-CH ₂ CH ₃
57	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₆ CH ₃
58	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ SO ₃ Na	-(CH ₂) ₆ CH ₃
59	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ SO ₃ Na	-(CH ₂) ₆ CH ₃
60	-CH ₃	-H	-CH ₃		-(CH ₂) ₆ CH ₃
61	-CH ₃	-H	-CH ₃		-(CH ₂) ₆ CH ₃
62	-H	-H	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃
63	-H	-H	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃
64	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₆ CH ₃
65	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃
66	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
67	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃

【表 5】

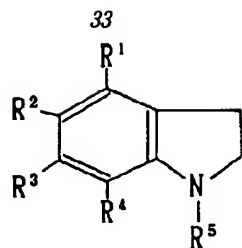


32



実施例	R ¹	R ²	R ³	-R ⁶ -R ⁵ -
68	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ -
69	-CH ₂	-H	-CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ -
70	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCO(CH ₂) ₈ -
71	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCOC(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₈ -

【表 6】

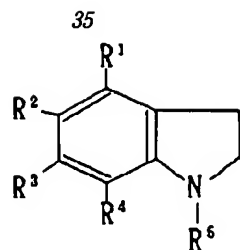


34



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	R ⁵
72	-H	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
73	-CH ₃	-H	-CH ₃		-(CH ₂) ₅ CH ₃
74	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
75	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
76	-CH ₃	-H	-CH ₃		-(CH ₂) ₃ CH ₃
77	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃
78	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
79	-CH ₃	-H	-CH ₃		-CH ₂ CH ₃
80	-CH ₃	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
81	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
82	-H	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
83	-H	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
84	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃
85	-H	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃
86	-H	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃
87	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
88	-H	-H	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
89	-H	-H	-OCH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
90	-H	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
91	-H	-H	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
92	-H	-H	-OCH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃

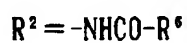
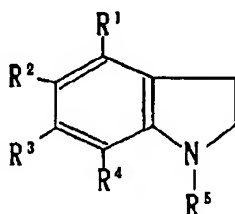
【表 7】



36

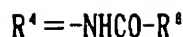
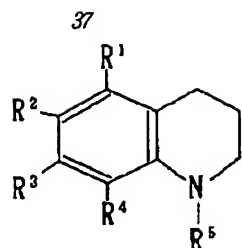
実施例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁵
93	-H	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
94	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
95	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
96	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
97	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
98	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
99	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃
100	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
101	-CH ₃	-CH ₃	-H	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
102	-CH ₃	-CH ₃	-H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
103	-CH ₃	-CH ₃	-H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃

【表 8】



実施例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵
104	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
105	-H	-OCH ₃	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
106	-H	-OCH ₃	-H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
107	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
108	-H	-OCH ₃	-H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃

【表 9】



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁵
109	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
110	-H	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
111	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
112	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
113	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
114	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
115	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃
116	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃
117	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃
118	-CH ₃	-H	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	-CH ₂ CH ₃

【0089】実験例1：ACAT阻害作用

体重2～2.5kgの雄性日本白色ウサギに、高コレステロール飼料（コレステロール1%を添加した飼料、日本クレア）を1日100gずつ与え、4週間飼育した後、麻酔下に放血屠殺し小腸を摘出した。小腸粘膜を剥離収集し、ホモジネートとした後、4℃、10,000rpmで15分間遠心分離した。得られた上清をさらに4℃、41,000rpmで30分間遠心分離し、ミクロゾーム分画を得た。このミクロゾーム懸濁液を酵素標本とし、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはDMSOに溶解した被験化合物溶液5μlを添加し、さらに、反応緩衝液に基質となる〔1-¹⁴C〕-オレオイルCoAを加えた。37℃で5分間インキュベーションした後、クロロホルム-メタノール混液を加え、反応を停止させた。これに水を加えて混合した後クロロホルム層を分取し、溶媒を蒸発乾固させた後ヘキサンに溶解し、シリカゲルプレートを用いて薄層クロマトグラフィーを行った。シリカゲルプレート上のオレオイルコレステロールのスポットをかきとり、液体シンチレーションカウンターで定量した。被験化合物のACAT阻害活性をオレオイルコレステロール生成阻害率（%）〔対照と比較してどれだけオレオイルコレステロール生成が阻害されたか〕で表し

た。結果を表10～11に示す。

【0090】実験例2：血清総コレステロール低下作用
体重180～200gのウイスター系雄性ラットに、高コレステロール飼料（コレステロール1%、コール酸0.5%、ココナッツオイル10%を添加した飼料、日本クレア）を自由に摂取させて3日間飼育した。この間、5%アラビアゴム溶液に懸濁させた被験化合物10～100mg/kgを、上記試験動物に1日1回、3日間強制経口投与した。対照動物には5%アラビアゴム溶液のみを投与した。最終投与後、試験動物を絶食させ、5時間後に採血した。血清総コレステロール値を市販の測定キット（コレステロール-E-テストワコー、和光純薬）を用いて測定した。被験化合物の活性を血清総コレステロール低下率（%）〔対照と比較してどれだけ血清総コレステロールが低下したか〕で表した。結果を表10～11に示す。

【0091】実験例3：LDL過酸化阻害作用

体重2～2.5kgの雄性日本白色ウサギに、高コレステロール飼料（コレステロール1%を添加した飼料、日本クレア）を1日100gずつ与え、4週間飼育した後、頸動脈より採血し、血漿を得た。続いて、血漿から超遠心分離法によりLDLを分画して1昼夜透析した

39

後、4℃で保存した。LDL (400 μg) および硫酸銅水溶液 (終濃度 5 μM) を緩衝化Ham F-10メジウム (GIBCO, USA) 2 ml 中に加え、DMSOまたはDMSOに溶解した被験化合物溶液 20 μl を添加し、37℃で24時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、メジウム中の過酸化LDLをチオバルビツール酸法で発色させてマロンジアルデヒドとして定量した。被験化合物の活性をマロンジアルデヒド生成阻害率 (%) [対照と比較してどれだけマロンジアルデヒド生成が阻害されたか] で表した。結果を表10～11に示す。

【0092】実験例4：血漿脂質過酸化阻害作用

体重2～2.5 kgの雄性日本白色ウサギより麻酔下に採血し、常法によりヘパリン加血漿を分離した。血漿

40

2. 0 ml に、DMSOまたはDMSOに溶解した被験化合物溶液 20 μl (終濃度 10^{-5} M) を添加し、直ちに硫酸銅水溶液 (終濃度 5 mM) を加え、37℃で3時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、20%トリクロロ酢酸を加えて反応を停止させた。次に、4℃、4,500rpmで15分間遠心分離して得られた上清中の過酸化脂質を、チオバルビツール酸法で発色させてマロンジアルデヒドとして定量した。被験化合物の活性をマロンジアルデヒド生成阻害率 (%) [対照と比較してどれだけマロンジアルデヒド生成が阻害されたか] で表した。結果を表10～11に示す。

【0093】

【表10】

被験化合物	実験例1 結果 (%) * 1	実験例2 結果 (%) * 2	実験例3 結果 (%) * 3	実験例4 結果 (%) * 4
実施例1	76.6 **	12.9 ***	99.2	94.3
実施例2	59.9 **	—	99.5	95.8
実施例3	97.5 **	54.4 **	93.3	90.4
実施例4	94.9 **	21.4 **	59.5	92.0
実施例6	99.8 **	53.3 **	24.8	37.4
実施例7	96.2 **	19.2 **	86.6	86.4
実施例8	99.7 **	48.0 **	91.9	85.1
実施例9	81.3 **	51.3 **	93.7	81.6
実施例10	98.7 **	55.2 **	18.3	82.6
実施例11	99.2 **	59.5 *	91.6	78.8
実施例12	71.9 **	30.3 **	90.3	74.9
実施例13	96.0 **	28.4 **	82.4	87.1
実施例14	96.6 **	53.9 **	88.3	93.1
実施例15	93.1 **	35.0 *	12.3	90.1
実施例17	96.7 **	27.0 *	89.6	91.1
実施例18	69.6 *	22.3 **	34.0	87.1
実施例20	22.7 *	7.8 *	67.8	91.1
実施例21	94.4 **	28.3 *	92.1	91.4
実施例22	78.5 **	38.6 ***	40.6	92.8
実施例23	88.8 **	23.6 **	54.8	90.5

* 1 : A C A T阻害率 (濃度 * : 10^{-4} M、** : 10^{-5} M)

* 2 : 血清総コレステロール低下率 (投与量 * : 10mg/kg/day、
** : 30mg/kg/day、*** : 100mg/kg/day)

* 3 : L D L過酸化阻害率 (濃度 : 10^{-5} M)

* 4 : 血漿脂質過酸化阻害率 (濃度 : 10^{-5} M)

【表11】

被験化合物	実験例1 結果 (%) * 1	実験例2 結果 (%) * 2	実験例3 結果 (%) * 3	実験例4 結果 (%) * 4
実施例24	97.1 **	28.3 **	42.2	90.5
実施例25	96.8 **	50.5 **	92.2	93.1
実施例26	26.5 **	37.4 **	43.3	90.1
実施例27	95.5 **	56.9 **	92.2	91.1
実施例28	79.4 **	20.8 ***	92.2	91.1
実施例29	86.6 **	6.9 **	91.9	91.1
実施例30	83.0 **	25.7 ***	94.1	91.8
実施例31	93.8 **	49.0 **	90.3	90.8
実施例32	93.9 **	57.4 **	85.3	89.1
実施例33	82.2 **	7.2 **	87.0	89.5
実施例34	91.0 **	50.2 **	82.9	89.8
実施例35	84.6 **	20.8 **	71.9	91.4
実施例36	95.9 **	50.2 **	83.2	89.1
YM-750	92.3 **	43.8 **	0	—
Probucol	3.4 **	7.3 *	89.4	87.5

* 1 : A C A T阻害率 (濃度 * : 10^{-4} M、** : 10^{-5} M)

* 2 : 血清総コレステロール低下率 (投与量 * : 10mg/kg/day、
** : 30mg/kg/day、*** : 100mg/kg/day)

* 3 : L D L過酸化阻害率 (濃度 : 10^{-5} M)

* 4 : 血漿脂質過酸化阻害率 (濃度 : 10^{-5} M)

YM-750 : 1-シクロヘプチル-1-[(2-フルオレニル)メチル]

-3-(2,4,6-トリメチルフェニル)ウレア

Probucol : 4,4'-イソプロピリデンジチオビス(2,6-ジ
-tert-ブチルフェノール)

【0094】製剤例1

下記の組成よりなる錠剤を、通常の方法で製造する。

実施例3の化合物	25mg
ポリビニルピロリドン	20mg
デンプン	75mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

【0095】製剤例2

下記の組成よりなるカプセル剤を、通常のカプセル充填方法で製造する。

実施例6の化合物	100mg
----------	-------

乳糖	25mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

【0096】

【発明の効果】本発明のヘテロ環誘導体およびその医薬上許容される塩は、優れたA C A T阻害作用および脂質過酸化阻害作用を示し、A C A T阻害剤および脂質過酸化阻害剤として有用である。即ち、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病における動脈硬化性病変、脳および心臓等の虚血性疾患等の予防および治療に有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A D N			
31/495	A B N			
C 0 7 D 215/40				
401/12	2 0 9			
403/12	2 0 9			
/(C 0 7 D 401/12				
209:08				
213:16)				
(C 0 7 D 401/12				
209:08				
211:10)				
(C 0 7 D 403/12				
209:08				
233:56)				
(72)発明者 中村 正平	(72)発明者 和田 勝夫			
京都市右京区太秦多藪町14番地 レジデン	大阪府高槻市上土室1丁目10番 ヒルズコ			
ス・ベレ・サンプル6004号	ート高槻3番館502号			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.